



Pflichten und Aufgaben der Ärzteschaft im Rahmen der Arzneimittelsicherheit¹

R.H. Kaiser, Landesärztekammer Hessen, Frankfurt

¹ Sofern nicht besonders angegeben, Stand der Gesetzgebung zum 30.11.2000.

Die Berufsordnung

§ 6 der Berufsordnung [4] verpflichtet die Ärztinnen und Ärzte in Hessen zur Mitteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen:

„Der Arzt ist verpflichtet, die ihm aus seiner ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie das Versagen von Labordiagnostika der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen (Fachausschuß der Bundesärztekammer)“.

Entsprechende Bestimmungen finden sich in den Berufsordnungen aller Landesärztekammern.

Begriffe und Definitionen

Nebenwirkungen

In § 4 (13) Arzneimittelgesetz [7] heißt es: *„Nebenwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden unerwünschten Begleiterscheinungen.“* Eine inhaltlich übereinstimmende, ausführlichere Definition findet sich in Artikel 29b der Richtlinie 75/319/EWG [12]. Nebenwirkung ist danach eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden. Überdosierungen/Intoxikationen und deren Folgen fallen somit nicht unter diese Definitionen, der kausale Zusammenhang zwischen Reaktion und Anwendung des Arzneimittels muß sicher oder zumindest sehr wahrscheinlich sein.

schwerwiegende Nebenwirkungen

Als schwerwiegend wird in dieser Richtlinie eine Nebenwirkung qualifiziert, die tödlich oder lebensbedrohend ist, zu Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung führt oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung zur Folge hat.

unerwünschtes Ereignis

Ein unerwünschtes Ereignis ist jedwede unerwünschte Begleiterscheinung, die bei einem Patienten auftritt, der mit einem pharmazeutischen Produkt behandelt wird, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet wird oder nicht. [2]

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Aufgaben und Funktion der Arzneimittelkommission

Die Arzneimittelkommission [5,11] berät seit 1952 als wissenschaftlicher Fachausschuß die Bundesarztekammer und die KBV in allen Fragen der Arzneimitteltherapie und -sicherheit.

Insbesondere erfaßt, dokumentiert und bewertet sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die ihr aus der deutschen Ärzteschaft gemäß der ärztlichen Berufsordnung mitgeteilt werden und erfüllt als „Arzneimittelkommission der Kammern der Heilberufe“ die aus

dem Arzneimittelgesetz [7] abzuleitenden Aufgaben (z.B. Mitwirkung beim „Stufenplan“). Ferner nimmt sie zu Fragen der Arzneimittelsicherheit Stellung und gibt regelmäßig Veröffentlichungen (regelmäßiges Bulletin „Arzneiverordnungen in der Praxis“ oder das Buch „Arzneiverordnungen“) zur Arzneimitteltherapie heraus.

1999 bestand sie aus 40 ordentlichen und über 100 außerordentlichen Mitgliedern aus allen Disziplinen der praktischen, klinischen und theoretischen Medizin sowie einigen Pharmazeuten.

Zu besonderen Fragestellungen kann der Vorstand der Arzneimittelkommission unter Hinzuziehung weiterer Sachverständiger Fachausschüsse einberufen, wie z.B. den Ausschuß „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ oder den „Ärzteausschuß Arzneimittelsicherheit“, der das BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) bei Maßnahmen zur Abwehr von Arzneimittelrisiken unterstützt und berät.

Seit 1998 ist die Arzneimittelkommission auch über das Internet unter <http://www.ak-dae.de> oder über das Intranet DGN (<http://www.dgn.de>) erreichbar. Über diesen Weg kann sich der Arzt auch den offiziellen Vordruck der Kommission zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen herunterladen und sogar online ausfüllen. **Der gleiche Vordruck wird etwa einmal monatlich auch auf der 3. Umschlagseite des Deutschen Ärzteblattes abgedruckt.**

Die Arzneimittelhersteller informieren die Arzneimittelkommission über Chargenrückrufe (z.B. aufgrund pharmazeutischer Qualitätsmängel) von Arzneimitteln, deren Anwendung zur gesundheitlichen Gefährdung von Patienten führen könnte. Die Kommission bearbeitet diese Informationen und gibt sie dann in Form standardisierter Mitteilungen zur Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt (Anzeigenteil: ‚Chargenrückrufe - Durchsicht des Ärztemusterbestandes‘) weiter.

1999 gingen bei der Arzneimittelkommission insgesamt 2.073 Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der deutschen Ärzteschaft ein. Die meldenden Ärzte erhalten eine Eingangsbestätigung. Je nach Art und Schweregrad der Beobachtungen erfolgen zusätzlich telefonische Rückfragen o.ä. Grundsätzlich werden alle Meldungen vertraulich behandelt und ausschließlich ohne die persönlichen Daten der meldenden Ärzte weitergeleitet.

Arzneimittelkommission und Vordruck zur Meldung im Internet

Chargenrückrufe aus der pharmazeutischen Industrie

Im Jahr 1999 2.073 eingegangene Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)

Das aus dem Jahre 1976 stammende und zwischenzeitlich mehrfach geänderte Gesetz [7] enthält zahlreiche auch für den Arzt unmittelbar relevante Bestimmungen zur Arzneimittelsicherheit, die er kennen und beachten muß.

§ 6a verbietet „*Arzneimittel zu Dopingzwecken im Sport in den Verkehr zu bringen, zu verschreiben oder bei anderen anzuwenden.*“ Verstöße gegen diese Bestimmungen können gem. § 95 mit Geldstrafe oder Freiheitsstrafe - in besonders schweren Fällen bis zu zehn Jahren geahndet werden.

§ 10 regelt die „*Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln*“, schreibt also vor, welche Angaben auf „*Behältnissen*“ und ggf. „*äußeren Umhüllungen*“ erforderlich sind. Hierzu gehören auch besondere „*Warnhinweise, Aufbewahrungshinweise und Lagerhinweise*“ die auch der Arzt, z.B. bei der Bevorratung und Abgabe von Arzneimittelmustern, zu beachten hat.

§ 11 macht detaillierte Vorgaben über die Gliederung und Inhalte (Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen etc.) der „*Packungsbeilage*“, die jedem zugelassenen Fertigarzneimittel beiliegen muß. Die Kenntnis und Beachtung der darin gemachten Angaben und insbesondere auch die Berücksichtigung nach der Markteinführung vorgenommener Änderungen und Fortschreibungen gehören zu den Grundpflichten jedes Arztes, der ein solches Arzneimittel verordnet oder anwendet und sind natürlich eine Voraussetzung für das Erkennen und die Meldung neuer Nebenwirkungen und Arzneimittelrisiken. (Vgl. dazu unten „Stufenplan“!) Die gleichen und weitere zusätzliche Informationen finden sich in der „*Fachinformation*“ gemäß § 11a.

Verbot von Arzneimitteln zu Dopingzwecken im Sport

Kennzeichnungspflicht

Packungsbeilage und Fachinformation



Rote Hand Briefe
der Industrie

Über besonders wichtige und sicherheitsrelevante Veränderungen bei Fertigarzneimitteln (z.B. neue schwerwiegende Nebenwirkungen, Einschränkungen der Anwendungsgebiete, gefährliche Wechselwirkungen, Chargenrückrufe) informiert die pharmazeutische Industrie die Fachkreise (Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte und Apotheker) bei Bedarf durch sogenannte ‚Rote Hand Briefe‘ (gemäß § 27 des Kodex der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.). Diese Briefe verdienen deshalb besondere Aufmerksamkeit.

§29 Anzeigepflicht,
Neuzulassung

Gemäß § 29 hat der pharmazeutische Unternehmer unter anderem „...*der zuständigen Bundesoberbehörde* (BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und PEI = Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe) *unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, jeden ihm bekanntgewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung oder einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit anderen Mitteln anzuzeigen sowie häufigen oder im Einzelfall in erheblichem Maße beobachteten Mißbrauch, wenn durch ihn die Gesundheit von Mensch und Tier unmittelbar gefährdet werden kann.*“ (Nähere Hinweise zum Verfahren finden sich in einer Bekanntmachung von BfArM und PEI aus dem Jahre 1996 [2]) Diese Auflagen können aber die angestrebte Schutzwirkung nur dann entfalten, wenn sie durch entsprechende Aufmerksamkeit und Mitwirkung der Ärzte ergänzt werden.

BfArM und
„Stufenplan“

Die für das Arzneimittelwesen in Deutschland zuständigen Bundesoberbehörden, (BfArM und PEI), haben gemäß § 62 „...*die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftretenden Risiken, insbesondere Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Gegenanzeigen und Verfälschungen, zentral zu erfassen, auszuwerten und die...zu ergreifenden Maßnahmen zu koordinieren*“. (Nähere Verfahrensfragen sind gem. § 63 in einer allgemeinen Verwaltungsvorschrift, dem sogenannten „Stufenplan“ [1] geregelt.) Bei dieser Aufgabe stützen sich die Behörden vor allem auf entsprechende Informationen pharmazeutischer Hersteller, der Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe und direkt an die Institute gerichtete Meldungen von Angehörigen der Heilberufe.

Arzneimittelrisiken
im Sinne des
„Stufenplanes“

Der „Stufenplan“ nennt als „*Arzneimittelrisiken*“ u.a.:

- ▶ *Nebenwirkungen*
- ▶ *Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln*
- ▶ *Gegenanzeigen*
- ▶ *Resistenzbildung*
- ▶ *Mißbrauch, Fehlgebrauch*
- ▶ *Gewöhnung, Abhängigkeit*
- ▶ *Mängel der Qualität, bei Gegenständen, die als Arzneimittel gelten, auch Mängel technischer Art*
- ▶ *Mängel der Behältnisse und äußeren Umhüllungen*
- ▶ *Mängel der Kennzeichnung und der Packungsbeilage*
- ▶ *Arzneimittelfälschungen*

Klinische Prüfung von Arzneimitteln und Anwendungsbeobachtungen

Klinische Prüfung

Ärzte, die an der **klinischen Prüfung von Arzneimitteln** (Eine Übersicht zu Arzneimittelstudien findet sich in der gleichnamigen Monographie von Stapff. [14]) teilnehmen, haben zusätzliche besondere Pflichten (Vgl. dazu: §§ 40 und 41 Arzneimittelgesetz.) zu beachten - z.B. spezielle Nutzen-Risiko-Abwägung, umfassende Aufklärung von Probanden oder Patienten über Risiken neuer Arzneistoffe etc. Die Mitwirkung bei klinischen Arzneimittelprüfungen gehört zwar sicher nicht zu den unmittelbaren Berufspflichten der meisten Ärzte (Arbeits- und dienstrechtliche Vereinbarungen können solche Pflichten allerdings begründen), ist aber unter den Aspekten evidenzbasierter Medizin, der Arzneimittelsicherheit und des therapeutischen Fortschrittes grundsätzlich sinnvoll und wünschenswert. Die Zusammenarbeit von Ärzten in Qualitätszirkeln (z.B. zur Pharmakotherapie), in vernetzten Versorgungsstrukturen und die Orientierung an Leitlinien werden in diesem Bereich neue

Möglichkeiten eröffnen. In der pädiatrischen Arzneimitteltherapie beispielsweise besteht heute noch erheblicher Mangel an durch klinische Arzneimittelstudien gesicherten Daten und auch an qualifizierten Prüfärzten für solche Studien. [13,15]

Anwendungs-
beobachtungen

Bei sogenannten **Anwendungsbeobachtungen** (Beobachtungsstudien, ohne Vorgaben für den Arzt betreffend Indikationsstellung und/oder Therapie im Einzelfall, zur Sammlung von Erkenntnissen bei der routinemäßigen Anwendung bereits zugelassener Arzneimittel) sollte der Arzt vor der Teilnahme sehr genau prüfen, ob sie wissenschaftlich sinnvoll und seriös sind und sich nicht allein von der evtl. ausgelobten Honorierung leiten lassen. Leider werden solche Anwendungsbeobachtungen immer noch häufig als reine Marketinginstrumente mißbraucht. Zur Erfassung und pharmakoepidemiologischen Quantifizierung seltener Nebenwirkungen z.B. können sie nützlich sein, Aussagen zur Wirksamkeit können daraus aber meist nicht gewonnen werden. (Weitergehende Informationen zu den arzneimittelrechtlichen Aspekten von Anwendungsbeobachtungen finden sich in § 67 Abs. 6 AMG und in einer einschlägigen Bekanntmachung des BfArM vom 12.11.98. [3])

Wer nimmt Meldungen von Ärzten über Nebenwirkungen und andere Arzneimittelrisiken entgegen?

Arzneimittelkommission

1. Die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft** - vgl. oben!

Pharmaberater

2. Die **pharmazeutischen Unternehmer**

Gemäß § 76 AMG haben die Pharmaberater der Arzneimittelfirmen

„... **Mitteilungen von Angehörigen der Heilberufe über Nebenwirkungen und Gegenanzeigen oder sonstige Risiken bei Arzneimitteln schriftlich aufzuzeichnen und dem Auftraggeber** (d.h. der sie entsendenden Arzneimittelfirma - Anm. d. Verf.) **schriftlich mitzuteilen.**“ Der Arzt kann also Meldungen direkt an den Pharmaberater der betroffenen Arzneimittelfirma richten.

Stufenplanbeauftragte der
Arzneimittelfirmen

§ 63a AMG verpflichtet den pharmazeutischen Unternehmer zur Beauftragung und Benennung eines sachkundigen und zuverlässigen „**Stufenplanbeauftragten**“. Der Stufenplanbeauftragte hat die Aufgabe, für die Produkte seines Unternehmens „... **Meldungen über Arzneimittelrisiken zu sammeln, zu bewerten und die notwendigen Maßnahmen zu koordinieren.**“ Er wird in der Regel für die Meldungen gemäß § 29 AMG verantwortlich sein und auch die von den Pharmaberatern mitgeteilten Meldungen sammeln, bewerten und erforderliche Rückfragen an meldende Ärzte stellen. Die Stufenplanbeauftragten sind in aller Regel in Fragen der Arzneimittelsicherheit qualifizierte Ärzte in leitender Stellung im medizinischen Bereich ihres Unternehmens und somit auch kompetente Ansprech- und Auskunftspartner für den Arzt bei speziellen Fragen zur Sicherheit der Präparate des jeweiligen Herstellers. (Bei kleineren Unternehmen insbesondere im Generikabereich trifft dies möglicherweise nur mit Einschränkungen zu.)

Bei besonders schwerwiegenden und/oder interessanten Beobachtungen, die eine dringliche Bearbeitung erfordern, kann also auch die Meldung unmittelbar an den Stufenplanbeauftragten eines pharmazeutischen Unternehmens sinnvoll und zweckmäßig sein. Bei Verdacht auf Überempfindlichkeiten gegen bestimmte Bestandteile (auch nicht arzneilich wirksame!) von Arzneimitteln stellen viele Hersteller dem Arzt auf Anforderung Einzelsubstanzen und/oder spezielle Testzubereitungen zur Verfügung. Auch für solche Anliegen ist der Stufenplanbeauftragte ein geeigneter erster Ansprechpartner.

Bundesoberbehörden

3. Die zuständigen Bundesoberbehörden gem. § 77 AMG sind das **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)** - für Arzneimittel und Medizinprodukte und das **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)** - für Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Testallergene, Testsera und Testantigene.

Beide Institute nehmen selbst auch direkte Einzelmeldungen von Ärzten entgegen und sind wie folgt erreichbar:



Fortbildung

BfArM

BfArM, Friedrich-Ebert-Allee 38, 53113 Bonn
Tel. 0228 207-30 Fax 0228 207-5207
<http://www.bfarm.de>

Ein UAW-Meldebogen (Berichtsbogen BfArM 643), der mit dem der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft übereinstimmt, kann als PDF-Dokument heruntergeladen und ausgedruckt werden. (Vordrucke können aber auch beim BfArM angefordert werden) Die Einsendung erfolgt dann per Fax oder auf dem Postwege.

PEI

PEI, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen
Tel. 06103 77-0 Fax 06103 77-1234
<http://www.pei.de>

Das PEI ist nur zuständig für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Transfusionsreaktionen und Infektionsübertragungen in seinem Aufgabenbereich (siehe oben!). **Für unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der „Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen“ bestehen zusätzlich besondere Melde- und Unterrichtungspflichten für den behandelnden Arzt aufgrund § 16 des Transfusionsgesetzes:**

Besondere Melde- und Unterrichtungspflichten aufgrund des Transfusionsgesetzes

§ 16 (1) Treten in Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen unerwünschte Ereignisse auf, hat die behandelnde ärztliche Person unverzüglich die notwendigen Maßnahmen zu ergreifen. Sie unterrichtet die transfusionsbeauftragte und die transfusionsverantwortliche Person oder die sonst nach dem Qualitätssicherungssystem der Einrichtung der Krankenversorgung zu unterrichtenden Personen.

(2) Im Falle des Verdachts der Nebenwirkung eines Blutprodukts ist unverzüglich der pharmazeutische Unternehmer und im Falle des Verdachts einer schwerwiegenden Nebenwirkung eines Blutprodukts und eines Plasmaproteinpräparates im Sinne von Absatz 1 zusätzlich die zuständige Bundesoberbehörde zu unterrichten. Die Unterrichtung muß alle notwendigen Angaben wie Bezeichnung des Produkts, Name oder Firma des pharmazeutischen Unternehmers und die Chargenbezeichnung enthalten. Von der Person, bei der der Verdacht auf die Nebenwirkung aufgetreten ist, sind das Geburtsdatum und das Geschlecht anzugeben.

(3) Die berufsrechtlichen Mitteilungspflichten bleiben unberührt.

(Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens vom 1.7.1998)

Besondere Vordrucke für einschlägige Meldungen können über Internet heruntergeladen oder unter Tel. 06103 77-1011 bzw. auf dem Postwege angefordert werden. Für Impfschäden im Sinne des Infektionsschutzgesetzes [9] gelten besondere Bestimmungen. (Siehe unten!)

Welche Ereignisse sollten gemeldet werden?

Kriterien der Meldewürdigkeit

Grundsätzlich gilt, daß die ‚Meldewürdigkeit‘ unerwünschter Ereignisse und die Dringlichkeit der Meldung nach folgenden Kriterien zu beurteilen sind:

1. Neuartigkeit bzw. Bekanntheitsgrad
2. Schweregrad
3. Wahrscheinlichkeit des kausalen Zusammenhanges
4. Häufigkeit

Bekanntheitsgrad/
Schweregrad

Die Beurteilung hinsichtlich der Kriterien 1. und 2. kann anhand Abb. 1 Schweregrad erfolgen und ist unmittelbar einsichtig.



Bekanntheitsgrad/
Kausalität

Die Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen einem beobachteten unerwünschten Ereignis und der Anwendung eines Arzneimittels bereitet häufig Probleme und läßt sich in vielen Fällen nicht sicher klären. Oft wird die zeitliche Abfolge zwischen der (erstmaligen?) Anwendung eines Arzneimittels und dem Auftreten der unerwünschten Wirkung bei einem Patienten der wichtigste Hinweis sein.

UAW unbekannt	Meldung sinnvoll	Meldung besonders wichtig und dringlich !
UAW bekannt	Meldung wenn z.B. ungewöhnliche Häufigkeit	Meldung sinnvoll
Abb. 1 Schweregrad	leicht	schwer

Schwierig ist eine Beurteilung immer dann, wenn zur gleichen Zeit mehrere Arzneimittel eingesetzt wurden - eine vollständige Listung aller dieser Mittel bei der Meldung ist für deren endgültige Bewertung von besonderer Wichtigkeit. Sinnvoll und wichtig ist insbesondere die Meldung bisher unbekannter unerwünschter Wirkungen, für die der kausale Zusammenhang gesichert oder zumindest sehr wahrscheinlich ist (vgl. Abb. 2).

Meldung bereits bei begründetem Verdacht!

UAW unbekannt	Meldung, wenn schwer o. Häufung	Meldung sinnvoll und wichtig !
UAW bekannt	i. allg. keine Meldung	Meldung, wenn schwer o. Häufung
Abb. 2 Kausalität	Kausalität eher fraglich	Kausalität sehr wahrscheinlich

Grundsätzlich sollten aber insbesondere **schwerwiegende und unbekannte unerwünschte Ereignisse** auch dann bereits gemeldet werden, wenn ein **begründeter Verdacht** auf einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung eines identifizierbaren Arzneimittels besteht. Nur so können im Rahmen eines Spontanerfassungssystems frühzeitig auch seltene und bisher unbekannte Nebenwirkungen aufgespürt werden.

Meldung nur bei besonderer Häufung

Die Meldung bekannter, nicht schwerwiegender Nebenwirkungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung eines bestimmten Arzneimittels fraglich ist, macht nur Sinn, wenn z.B. eine besondere ungewöhnliche Häufung bei einer bestimmten Patientengruppe o.ä. beobachtet wird.

Wie ist bei einer UAW-Meldung praktisch vorzugehen?

Wohin?

Zunächst ist zu entscheiden, wohin bzw. auf welchem Wege gemeldet werden soll. In besonders schwerwiegenden und/oder dringlichen Fällen ist auch die direkte telefonische Kontaktaufnahme zum BfArM, PEI oder Arzneimittelkommission und Hersteller/Vertreiber zu erwägen.

Parallelmeldungen eindeutig kennzeichnen!

Wird das gleiche Ereignis auf verschiedenen Wegen gemeldet, z.B. schriftlich an die Arzneimittelkommission und mündlich an den Pharmaberater des Herstellers, so muß diese Tatsache bei allen Parallel-Meldungen eindeutig angegeben werden, da andernfalls die Gefahr der ‚Mehrfachzählung‘ des gleichen Ereignisses besteht. Im Regelfall dürfte die schriftliche Meldung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auf deren Standardformular mit nachrichtlicher Kopie für den Hersteller/Vertreiber der zweckmäßigste und für den Arzt einfachste Weg sein.

Ausfüllen des Formulars

Beim **Ausfüllen des Meldeformulars** ist besonders zu achten auf:

- ▶ Initialen des betroffenen Patienten, Geburtsdatum, Geschlecht in jedem Falle angeben - nur darüber ist eine eindeutige Identifizierung und Ausschluß von Mehrfachwertungen möglich!



Persönliche Daten des Arztes werden vertraulich behandelt.

- ▶ Die beobachteten unerwünschten Ereignisse möglichst genau beschreiben (Kopie des ausgefüllten Meldebogens zu den Krankenunterlagen nehmen!) und Zeiten (Beginn, erstmalige Feststellung durch Arzt, etc.) sorgfältig dokumentieren.
- ▶ Genaue Bezeichnung und falls möglich Chargennummer (auf Packung und Etikett aufgedruckt!) ermitteln und festhalten. Dies ist besonders bei pharmazeutischen Qualitätsmängeln und für den Hersteller wichtig.
- ▶ Zeitgleich angewandte Arzneimittel (auch wenn mit diesen primär kein kausaler Zusammenhang gesehen wird) alle dokumentieren. Eine umfangreiche, langwierige Ermittlung aller Chargennummern auch der nicht ‚verdächtigen‘ Präparate wird hier im Normalfall kaum realistisch und notwendig sein.
- ▶ Status des Patienten (Diagnosen, sonstige Therapien, zur Beurteilung möglicherweise wichtige Befunde etc.) zumindest auflisten und für eventuelle gezielte Rückfragen verfügbar halten.
- ▶ Verlauf, Therapie und evtl. fortbestehende Folgeschäden der UAW dokumentieren und angeben. Bei Sofortmeldungen in schwerwiegenden Fällen wird dies eine ‚Verlaufsmeldung‘ nach Abschluß der Behandlung bzw. Beurteilbarkeit dauerhafter Schädigungen erfordern - dabei immer **sicherstellen, daß solche Folgemeldungen der Erstmeldung eindeutig zugeordnet werden können!** (Sofern bekannt, auf die UAW - Fallnummer des BfArM oder PEI Bezug nehmen.)
- ▶ Beurteilung des Kausalzusammenhanges vornehmen. Bei unklaren Fällen darstellen, welche Überlegungen zu dieser Beurteilung geführt haben.
- ▶ Kennzeichnen, wer sonst noch informiert wurde - vgl. oben!
- ▶ Eigenen Namen und Anschrift vollständig angeben. Diese Daten sind für eventuelle Rückfragen und zur eindeutigen Identifizierung der Meldung erforderlich. Sie werden von den autorisierten Empfängern der UAW-Meldungen vertraulich behandelt.
- ▶ Meldebogen persönlich unterschreiben.

Besondere Bestimmungen

Betäubungsmittel

Betäubungsmittelgesetz (BtMG) [8] und die Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibes von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung - BtMVV) [16] enthalten umfangreiche Sorgfaltspflichten, die der Arzt bei der Verschreibung und Anwendung von **Betäubungsmitteln** z.B. in der Schmerztherapie beachten muß. Eine umfassende Darstellung ist im Rahmen dieses Beitrages nicht möglich, wichtige Bestimmungen betreffen z.B.:

- ▶ Formvorschriften für das Ausfüllen der besonderen Betäubungsmittelrezepte.
- ▶ Beachtung von Tages- und Gesamthöchstmengen bei der Verordnung.
- ▶ Sorgfaltspflicht bei der Aufbewahrung von BtM-Rezept-Formularen und der Bevorratung von Betäubungsmitteln für Praxis- oder Stationsbedarf.
- ▶ Verbleibnachweis der Betäubungsmittel in Praxis und auf Station.
- ▶ Besondere Bestimmungen für den Einsatz von Betäubungsmitteln zur Substitution bei Drogenabhängigen.

Impfschäden

Für **Impfschäden** (vgl. § 2 11. und § 6 Abs.1 3. u. 60 IfSG [9]), d.h. über das übliche Maß bekannter Impfreaktionen hinausgehende gesundheitliche Beeinträchtigungen, besteht gemäß dem Infektionsschutzgesetz bereits bei **Verdacht** besondere namentliche **Meldepflicht an das zuständige Gesundheitsamt** (§ 11 Abs. 2). Die Gesundheitsämter leiten die Meldungen dann in anonymisierter Form an das Paul-Ehrlich-Institut weiter. Spezielle Formblätter für die Meldung sind über Internet sowohl beim PEI als auch bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder auf herkömmlichem Wege erhältlich. (Internetanschriften siehe oben!) Eine Kopie der Meldung sollte auch an die Arzneimittelkommission geschickt werden.

Umwelt und Strahlenschutz

(Vgl. zu den neuen Bestimmungen des IfSG auch Beitrag Wirtz im Hessischen Ärzteblatt [17] und Bundesgesundheitsblatt Bd. 43 Heft 11 / 2000) Ärzte, die selbst öffentlich empfohlene Impfungen durchführen, sollten sich über diese Besonderheiten genau informieren.

Auf den Schutz damit umgehender Beschäftigter, Umweltgesichtspunkte, und Belange des Strahlenschutzes (z.B. bei Anwendung, Transport, Lagerung und Entsorgung von Arzneimitteln mit toxischen oder in sonstiger Weise gefährlichen Inhaltsstoffen oder Arzneimitteln, die radioaktive Isotope enthalten) und die einschlägigen rechtlichen Vorschriften kann an dieser Stelle nur allgemein hingewiesen werden.

Arzneilich wirksame Stoffe und Medizinprodukte

Medizinprodukte können in vielfältiger Weise arzneilich wirksame Stoffe enthalten, mit solchen ‚ausgerüstet‘ (z.B. in Form von Beschichtungen) oder kombiniert (z.B. Knochenzemente mit Antibiotika) sein. Damit in Verbindung gebrachte unerwünschte Ereignisse können spezielle schwierige Bewertungs- und Zuordnungsfragen aufwerfen. (Eine ausführliche Darstellung ärztlicher Sorgfaltspflichten im Rahmen der Medizinproduktesicherheit ist für eine der nächsten Ausgaben des Hessischen Ärzteblattes geplant.)

Welchen Sinn und welche Auswirkungen haben UAW-Meldungen aus der Ärzteschaft?

Bei den klinischen Prüfungen vor der Zulassung eines neuen Arzneimittels können bedingt durch die begrenzte, relativ geringe Zahl darin untersuchter Patienten und deren Auswahl nach bestimmten methodischen Gesichtspunkten nur relativ häufige unerwünschte Wirkungen sicher ermittelt werden. Schwerwiegende und damit für das Nutzen-Risiko-Profil bedeutsame aber seltenere, nur bei bestimmten Patientengruppen oder nur unter besonderen Umständen auftretende Ereignisse bleiben also im Rahmen des Zulassungsverfahrens vielfach unentdeckt. Hier können nur die systematische Meldung, Erfassung und Auswertung einschlägiger Beobachtungen nach der Einführung in die Normalversorgung weitere Erkenntnisse liefern.

Durch die inzwischen sehr gut entwickelte und organisierte internationale Zusammenarbeit sowohl der für die Arzneimittelsicherheit zuständigen nationalen Behörden als auch der Arzneimittelhersteller findet ein rascher und intensiver Informationsaustausch statt. Damit können Hinweise auch auf bisher nicht bekannte seltene Risiken sehr effektiv zusammengeführt, ausgewertet und, falls erforderlich, Gegenmaßnahmen koordiniert werden.

Das breite Spektrum der möglichen Auswirkungen und Maßnahmen reicht von Empfehlungen und Ratschlägen der Arzneimittelkommission über die Einleitung von Stufenplanverfahren und Änderungen/Ergänzungen der Zulassung und Packungsbeilage (z.B. Einschränkungen der Anwendungsgebiete, Aufnahme neuer Gegenanzeigen und/oder Nebenwirkungen) bis hin zum Widerruf der Zulassung und in extremen Fällen Rückruf oder sofortigem Verkehrsverbot und Warnungen der Fachkreise und der Öffentlichkeit über die Medien.

Literatur

- 1) Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom 10.5.1990, BAnz. 91 vom 16.5.1990, S. 2570
- 2) Bekanntmachung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Institutes, Bundesamt für Sera und Impfstoffe zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch nach §29 Abs. 1 Satz 2 bis 8 AMG (15.5.1996). BAnz. 97 vom 25.5.1996, S. 5929
- 3) Bekanntmachung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 12.11.1998 - Empfehlungen zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. BAnz. 229 vom 4.12.1998, S. 16884
- 4) Berufsordnung für die Ärztinnen und Ärzte in Hessen vom 1.11.1998, Hess. ÄBl. 10/98
- 5) Bundesärztekammer: Tätigkeitsbericht 1999
- 6) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (Hrsgb.): Pharma Kodex 2000



- 7) Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) i.d. Fassung vom 26.7.2000
- 8) Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG) i.d. Fassung vom 28.3.2000
- 9) Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen vom 20.7.2000 (in Kraft seit 1.1.2001)
- 10) Götter, M. et al.: Zu viele Ärzte sind „meldemüde“. DÄBl. 96 / 25 A, S. 1704 - 1706 (1999)
- 11) Müller-Oerlinghausen, B. u. Munter, K. - H.: Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. DÄBl. 94 / 40 A, S. 2558 - 2563 (1997)
- 12) Richtlinie 75 / 319 / EWG des Rates vom 20.5.1975
- 13) Seyberth, H. W.: Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie verbessern. DÄBl. 97 / 27 C, S. 1404 - 1405 (2000)
- 14) Stapff, M.: Arzneimittelstudien. W. Zuckschwerdt, München (1998)
- 15) Walter-Sack, I. u. Haefeli, W. E.: Arzneimittelsicherheit auch für Kinder. DÄBl. 98 / 8 C, S. 352 - 354 (2001)
- 16) Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung - BtMVV) i.d. Fassung vom 20.1.1998
- 17) Wirtz, A.: Zum 1. Januar tritt das neue Infektionsschutzgesetz in Kraft - was bedeutet das? Hess. ÄBl. 12/00, S. 515 - 517 (2000)

Fragen zur Zertifizierung

(Bitte beachten Sie, daß nur eine Antwortzeile angekreuzt werden darf !)

1. Wohin können in Hessen unerwünschte Wirkungen und Risiken von Arzneimitteln gemeldet werden ?

- a) An die Abteilung Arzneimittelsicherheit beim Sozialministerium.
- b) An die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.
- c) An den Stufenplanbeauftragten des Arzneimittelherstellers.
- d) An den Bundesausschuß Ärzte/ Krankenkassen.
- e) b) und c) sind richtig.

2. In welchem(n) der folgende Gesetze, Verordnungen etc. finden sich wichtige Regelungen in Zusammenhang mit der Arzneimittelsicherheit?

- a) In der Hauptsatzung der Landesärztekammer Hessen.
- b) In der Berufsordnung für hessische Ärztinnen und Ärzte.
- c) In der Frankfurter Erklärung der KVH und HKG.
- d) Im „Arzneimittelgesetz“.
- e) b) und d) sind richtig.

3. Welche Aussage(n) über Nebenwirkungen im Sinne des AMG und der EG Richtlinie 75/319 trifft (treffen) nicht zu ?

- a) Nebenwirkungen treten beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines

Arzneimittels auf.

- b) Nebenwirkungen sind eine Folge der Überdosierung / Intoxikation.
- c) Als Nebenwirkung bezeichnet man ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, wenn sein ursächlicher Zusammenhang mit der Gabe des Arzneimittels sehr wahrscheinlich ist.
- d) Eine Nebenwirkung wird als schwerwiegend angesehen, wenn sie z.B. zu einer dauernden Behinderung führt.
- e) b) und c) treffen nicht zu.

4. Was sind Arzneimittelrisiken im Sinne des „Stufenplanes“ ?

- a) Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.
- b) Mißbrauch und Fehlgebrauch.
- c) Resistenzbildung.
- d) Mängel der Packungsbeilage.
- e) alle sind richtig.

5. Die Meldung eines unerwünschten Ereignisses ist besonders wichtig, wenn dieses Ereignis...

- a) bereits bekannt und nicht schwerwiegend ist;
- b) für das Arzneimittel bekannt, die Kausalität im vorliegenden Fall aber fraglich ist;
- c) durch eine Überdosierung infolge

- d) das Ereignis schwerwiegend ist und die Kausalität in diesem Fall zwar möglich für das Arzneimittel bisher aber nicht bekannt ist.
- e) b) und d) sind richtig.

6. Welche Aufgabe(n) hat der Stufenplanbeauftragte eines Arzneimittelherstellers?

- a) Er berät die Ärzte über das Stufenplanschema der WHO zur Schmerztherapie.
- b) Er ermittelt die rechnerischen Tagesdosen für die in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung abgestufte Behandlung mit Arzneimitteln seines Unternehmens als Grundlage für Festpreisverhandlungen mit den Kassen.
- c) Er sammelt und bewertet Meldungen zu Arzneimittelrisiken.
- d) Er ist verantwortlich für die abgestufte Arzneimittelbereitstellung im Katastrophenfall.
- e) Keine der Antworten ist richtig.